



TITLE:

抗結核剤としての Sulfamethylthiadiazole(Urocydal)の 尿路結核に対する効果について

AUTHOR(S):

村田, 仁

CITATION:

村田, 仁. 抗結核剤としてのSulfamethylthiadiazole(Urocydal)の尿路結核に対する効果について. 泌尿器科紀要 1965, 11(7): 671-676

ISSUE DATE:

1965-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112776>

RIGHT:

〔泌尿紀要11巻7号〕
昭和40年7月

抗結核剤としての Sulfamethylthiadiazole (Urocydal) の尿路結核に対する効果について

信州大学医学部泌尿器科教室 (主任: 柿崎 勉教授)

村 田 仁

EFFECT OF A SULFAMETHYLTHIADIAZOLE (UROCYDAL) AS ANTITUBERCULOUS DRUG FOR PATIENTS WITH URINARY TRACT TUBERCULOSIS

Masashi MURATA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. Tsutomu Kakizaki)*

Seven patients with urinary tract tuberculosis were treated with combined administration of Urocydal and INH. The changes of the findings in urinalysis, cystoscopy, Pyelography and renal functions were evaluated.

Examinations of these drug sensitivity to tuberculous bacilli that was cultured from urine of the patients were done before and after the treatment.

The results showed that the combination therapy of Urocydal and INH was as effective as that of the combination of PAS, INH and Streptomycin.

抗結核剤としての抗生物質及び化学剤の探求は最近益々その範囲を拡大しつつある。特に最近注目されるのは、専ら非特異性感染症に使用されて来た Sulfa 剤の抗結核作用及び耐性抑制作用の問題である。既に Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfadimetoxin, Sulfamethylthiadiazole, Sulfaphenazole, Sulfamethoxy-pyridazine その他の試験管内及び肺結核に対する臨床効果については多数の報告がなされている¹⁾⁻¹⁹⁾。

Sulfamethylthiadiazole (Sulfamethizole 又は Urocydal, 以下 SMZ と略称) は非特異性尿路感染症に有力な Sulfa 剤として泌尿器科領域では広く使用されているが、本剤が抗結核作用を有することも又最近明らかにされて来た^{9) 17) 18) 19)}。渡辺等¹⁹⁾ (1959) によると本剤は Sulfisoxazole に比して、①試験管内で結核菌発育阻止力がまさり、②それ自体アセチル化率が低く、③INH のアセチル化阻止力も優れて

いるという。又杉浦¹⁷⁾ (1960) によると、Youman 培地における人型結核菌に対する完全発育阻止濃度は 25 μ /cc 前後で、INH との併用により、INH の阻止効果を増強する傾向があり、又 INH 耐性上昇抑制効果を有するという。伊藤等³⁾ (1961) も in vitro で杉浦と同様の効果を認め、更に臨床的にも本剤と INH の併用は、PAS と同程度に INH 耐性菌の出現を阻止したという。小川等¹⁰⁾ (1962) は本剤と INH 併用で、INH の血中濃度の維持に有効であることを報告した。

筆者等は少数例ではあるが、尿路結核患者について、SMZ と INH 併用の効果を観察したのでここに報告する。

I. 症例及び投与方法

最後まで比較的よく細部の観察を行い得た症例は7例である。このうち3例 (No. 1, 4, 7) は前立腺結核を合併していた。又 No. 6 を除く6例は抗結核剤未治療例である。No. 6 は8年前副睾丸結核でストマ

イ, PAS 投与を2ヵ月間受けているが, 今回の観察には影響はないものと考えられる。

全例に対し, INH 0.3g/day, SMZ 3.0g/day の併用投与を行った。期間は10～23週に亘っている。各期間後に腎切除を行い, 腎病巣内乾酪物質又は膿尿について結核菌の検鏡及び培養を行った。

II. 症状の推移

1. 膀胱症状表1の如く, 排尿痛, 尿意頻数, 尿混濁の膀胱炎症状を呈したものは, No. 3 を除く6例であるが, このうち5例は投与3週間以内に排尿痛及び尿意頻数等の膀胱症状は消失し, 1例のみが6週間後

表 1. 症 状 の 推 移

症例 No.	診 断	使 用 期 間	膀 胱 症 状			そ の 他 の 症 状			副 作 用
			排 尿 痛	尿意頻数	尿 混 濁	発 熱	下 腹 痛	腰 痛	
1. 34才 ♂	右腎結核 前立腺結核	11w	(+) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 1w (-)	(+)* ↓ (-)	(+) ↓ 1w (-)	(-)	(-)
2. 29才 ♂	左腎結核	10w	(+) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 1w (±)	(+)* ↓ (-)	(+) ↓ 2w (-)	(-)	(-)
3. 42才 ♀	右腎結核 両側遊走腎 胃下垂	11w	(-) 	(-) 	(+) ↓ 11w (±)	(+)* ↓ (-)	(-)	(-)	前 ↓ 2w 胃部重圧 悪 ↓ 8w (-)
4. 41才 ♂	右腎結核 前立腺結核	14w	(+) ↓ 3w (±)	(+) ↓ 3w (-)	(+) ↓ 12w (+)	(+) ↓ 2w (-)	(±) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 4w (-)	(-)
5. 32才 ♀	右腎結核	19w	(+) ↓ 3w (-)	(+) ↓ 3w (-)	(+) ↓ 8w (-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6. 44才 ♂	右腎結核	20w	(+) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 2w (-)	(+) ↓ 3w (+)	(-)	(-)	(+) ↓ 8w (-)	(-)
7. 36才 ♂	左腎結核 前立腺結核	23w	(+) ↓ 6w (±)	(+) ↓ 6w (±)	(+) ↓ 23w (-)	(-)	(±) ↓ 6w (-)	(-)	(-)

* は治療前時々腎盂炎様熱発作のあったもの。

に略々消失した。これに対して尿混濁は容易には消失しないものが3例あった。

2. その他の症状 No. 3, 5 を除く5例は下腹痛, 腰痛, 会陰部痛 (No. 7) を有したが, いずれも1～8週間で消失した。

III. 諸検査所見の推移

1. 尿所見 表2の如く①全例において治療開始前, 蛋白陽性, 白血球及び赤血球多数を示した。蛋白は2～3週間で軽快したが, 完全に陰性となつたものは1例もなかつた。又白血球も減少したが完全消失したものはなかつた。赤血球は殆んど消失したものが4例ある。

②結核菌は当初全例において検鏡及び培養で陽性であつたが, No. 7 を除く6例では, 1～7週間後に検

鏡で陰性となつた。結核菌陰性化と症状消褪との間にはあまりはつきりした相関は認められなかつた。

尚 No. 4 は当初尿中に葡萄菌を認め, 混合感染を思わせる例であるが, この球菌は投与2週間で消失した。SMZ によるものと思われる。

2. 膀胱鏡所見 (表2) No. 3 は当初から膀胱壁に殆んど異常を有しなかつたが, 他はいずれも結核結節, 結核性潰瘍, 発赤浸潤, 浮腫等を有した。これら変化は薬物投与開始後比較的速かに軽快する傾向を示したが, 7週間を過ぎてもなお結節, 潰瘍が存在する例 (No. 5) があり, 膀胱病巣の軽快は症状消褪よりかなり遅れるようである。

膀胱容量及び青排世は良くなるものあり, 又却つて悪くなるものがあつて不定であつた。

3. レ線像所見 (表2) No. 1, 2, 4 は当初既に静

表 2. 諸 検 査 所 見 の 推 移

症 例 No.	尿 所 見					膀 胱 鏡 所 見					総 腎 機 能		腎 盂 レ 線 像		
	白 血 球	赤 血 球	蛋 白	T B 菌	他 菌	容 量	結 節	潰 瘍	発 赤	糜 爛	青 右	排 泄 左	P S P	濃 縮 力	右
1.	(卅) ↓ 3w (+)	(+) ↓ 1w (-)	(+) ↓ 5w (±) ↓ 以後 (+)	(+) ↓ 1w (-)	(-)	300cc ↓ 11w 450	(-)	(-)	(+) ↓ 11w (±)	10' 正常 (-)	55% ↓ 11w 55"	1023 ↓ 11w 1023	20' 僅かの排 泄像 ↓ 11w 20' (±)		正 常 ↓ 11w 正 常
2.	(卅) ↓ 5w (+) ↓ 以後 (+)	(+) ↓ 6w (±) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 7w (±) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 4w (-)	(-)	450	(+) ↓ 4w (-)	(+) ↓ 4w (-)	(+) ↓ 4w (±)	正常 10' (±) ↓ 4w 10'(-)	50 ↓ 6w 55		正 常		20' で造影 (-)
3.	(卅) ↓ 11w (+)	(+) ↓ 11w (+)	(卅) ↓ 11w (卅)	(+) ↓ 6w (-)	(-)	300 ↓ 7w 400 ↓ 10w 480	(-)	(-)	(±) ↓ 3w (-)	10'(±) 正常 (-)	70 ↓ 7w 55 ↓ 10w 50	UN 17mg/dl ↓ 7w 18 % ↓ 10w 15 "	腎杯狭窄, 拡張多数 ↓ 3w 形は同様, よく出る ↓ 8w 清浄化 (+)		正 常
4.	(+) ↓ 13w (+)	(+) ↓ 10w (+) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 2w (+) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 2w (-)	葡萄菌 ↓ 2w (-)	300 以上	(-)	(-)	(-)	10'(-) 正常	38 ↓ 17w 50		著しい崩壊, 狭窄造影不良 ↓ 7w 完全閉塞		正 常
5.	(卅) ↓ 8w (+) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 8w (±) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 3w (+) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 7w (-)	(-)	480 ↓ 3w 350 ↓ 7w 350	(+) ↓ 7w (±) ↓ 15w	(+) ↓ 7w (±) ↓ 15w	(+) ↓ 3w (+) ↓ 15w	濃化 初発 遅延 遅延 ↓ 3w ↓ 3w 正常 正常	70 ↓ 3w 45 ↓ 15w 60		図 1 ↓ 12w 図 2 ↓ 19w 図 3		正 常
6.	(卅) ↓ 3w (+) ↓ 21w (+)	(+) ↓ 3w (-) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 3w (+) ↓ 以後 同じ	(+) ↓ 2w (-)	(-)	150 ↓ 17w 200	(+) ↓ 17w (-)	(+) ↓ 17w (-)	(+) ↓ 17w (±)	10'(±) 正常 ↓ 17w 10'(-)	55 ↓ 20w 65		全城腎杯拡張 崩壊 ↓ 16w 完全閉塞		正 常
7.	(卅) ↓ ? ?	(+) ↓ ? ?	(+) ↓ ? ?	(+) ↓ 23w (-)	(-)	200 ↓ ? ?	(+) ↓ ? ?	(+) ↓ ? ?	(+) ↓ ? ?	正常 10'(±) ↓ ? ?	25 ↓ 26w 25	UN 21.5 ↓ 26w 21.5	正 常		全城腎杯拡張 崩壊 ↓ 15w 一部腎杯造影 ↓ 23w 完全閉塞

村田一抗結核剤としての Urocydal の尿路結核に対する効果について

脈性腎盂造影で患腎の腎盂像が殆んど造影されない機能喪失例であった。他の4例は患腎の腎盂像が得られ、いずれも Lattimer 分類の大病巣(4型)に相当するものであるが、投与開始後3週間頃から効果が明らかとなった。主な変化は崩壊巣の清浄化を思わせる境界の明瞭化及び円滑化と共に、狭窄部の尖鋭化及び部分的閉塞等である。その状況は図1, 2, 3に示した。No. 6, 7の2例では夫々16及び23週後に完全閉塞を起し、腎盂像が見られなくなった。

4. 総腎機能(表2) PSP, 濃縮力, 血清尿素窒素等は若干改善されるもの、大体不変のもの、却つて悪化するものなどがあつて一定傾向を示さなかつた。悪化例では腎盂, 尿管の狭窄が強化されることが、多少とも寄与していた患腎の機能を失わせ、総腎機能の低下を招いたものと思われる。

IV. 結核菌の薬物耐性

治療前及び投与開始後3週間毎に菌培養を行い、更に剔除腎病巣から培養を行い、ストマイ, PAS, INH, SMZ の感受性検査を小川培地で直接法及び間接法により行つた。No. 7を除く他の6例は投与3週間以後において尿からの結核菌培養は不成功に終つた。

薬剤の稀釈段階は夫々, PAS: 1 γ , 10 γ , INH: 1 γ , 5 γ , SM: 10 γ , 100 γ , SMZ: 10 γ , 25 γ , 50 γ である、以上の結果は表3の如くである。尚表中の薬剤の濃度は菌の最小発育阻止濃度である。

投与11週後に手術を行つた No. 1 では、治療開始前既に感受性不良の菌であつたが、剔除腎病巣よりの菌は全薬剤に対して耐性を示した。即ちこの症例は抗結核剤耐性菌の感染によるものと考えられる。然し症状の改善及び尿中結核菌の消失は他例と同様であつて、感受性試験の成績と臨床効果と一致しない注目すべき症例である。このような矛盾は非特異性尿路感染症の化学療法において屢々認められる。薬物の臨床効果を發揮する機構には薬物の菌最小発育阻止濃度以外に他の要因が存在することが考えられる。

14週間使用の No. 4 では剔除腎病巣の乾酪物質中に検鏡で結核菌陽性であつたが、菌培養では当教室及び中央検査室の両者とも菌陰性であつた。これは恐らく病巣内の菌が薬剤により生活力が極度に減弱していたか、又は既に死滅していたものと考えられる。即ち INH+SMZ に対し強い感受性を有していたものと思われる。尚この病巣よりの菌の染色性は甚だ不良であつた。

表3の如く、4例(No. 2, 3, 5, 6)は投与前と病巣よりの菌の感受性が全く同じで耐性上昇は見られな

かつた。又 No. 7 では PAS, INH, SM は共に最低濃度で発育を阻止し、SMZ では 50 γ で完全に発育を阻止した。

表3. 各種薬剤に対する感受性

症例	薬 剤	治療開始前 菌 感 受 性	剔除腎より 菌 感 受 性	備 考
1.	PAS INH SM urocydal	10 γ 1 γ 100 γ 50 γ	> 10 γ > 5 γ > 100 γ > 50 γ	病巣よりの 菌は耐性菌 である。
2.	PAS INH SM urocydal	1 γ 1 γ 10 γ 50 γ	1 γ 1 γ 10 γ 50 γ	
3.	PAS INH SM urocydal	10 γ 1 γ 10 γ 10 γ	10 γ 1 γ 10 γ 10 γ	
4.	PAS INH SM urocydal	10 γ 1 γ 10 γ 10 γ		病巣よりの 菌 培 養 陰 性。
5.	PAS INH SM urocydal	1 γ 1 γ 10 γ 25 γ	1 γ 1 γ 10 γ 25 γ	7 週間で培 養陽性の菌 も同一感受 性であつた。
6.	PAS INH SM urocydal	10 γ 1 γ 10 γ 50 γ	10 γ 1 γ 10 γ 50 γ	9 週間目の 培養菌によ る感受性で ある。
7.	PAS INH SM urocydal	1 γ 1 γ 10 γ 10 γ	1 γ 1 γ 10 γ 50 γ	

V 副 作 用

表1の如くで、両側遊走腎と胃下垂を合併した No. 3 が投与2週間頃から胃重圧感と軽い悪心を訴えたが、重曹, diastase などの一般消化剤投与で軽快した。その他の症例では副作用は全く認められなかつた。

VI. 総括及び結論

以上7例の観察から

1. INH 0.3g/day と SMZ 3.0g/day の併用は尿路結核に対して著明な治療効果を示した。即ち、①症状の改善、②尿中結核菌の消失と速度、③膀胱壁結核病巣の治癒又は改善、④腎盂レ線像による腎病変の改善、等に対してはストマイ週2回の3者併用法と大差ない程の効果を認めた。

2. INH, SMZ 併用法では10~23週間の間では結核菌のINHに対する耐性上昇は認められなかった。SMZに対しては1例のみ最小発育阻止濃度が僅かに上昇した。

杉浦¹⁷⁾によると、SMZの最小発育阻止濃度は25 γ /ccであり、INH単独の最小発育阻止濃度は0.125 γ /ccであるが、INHにSMZを10倍濃度で加えると、INHの最小発育阻止濃度は一段下の0.062 γ /ccに降るといふ。即ちSMZ単独では最小発育阻止濃度は25 γ /ccであるが、INHと併用すれば0.62 γ /ccという低濃度で目的が達せられる。又INH 0.5 γ /cc単独の場合に比し、これにSMZ 5 γ /cc以上を加えた場合は明らかに耐性菌出現が阻害されるという。

他方において、SMZの血中及び尿中排泄濃度は、岩崎等⁴⁾(1957)によると2g1回投与の場合、2~4時間で血中最高濃度に達し、その際の遊離値は27.5~60 γ /cc、総量は27.5~70 γ /ccであり、8時間後では夫々10~17.5 γ /cc、10~17.5 γ /cc、又尿中濃度は4時間で最高となり、遊離値は7575 γ 、総量は7980 γ であつたという。

以上の如き報告から考えて、INH 0.3g/day と SMZ 3.0g/day の併用で、血中及び尿中の結核菌の最小発育阻止濃度と耐性菌出現防止濃度が充分得られるものと思われる。

又SMZの血中アセチル化率は、Goodhope¹⁾(1954)によると5~7%であつて、他のSulfa剤と比較して著しく少ない。

以上の如きSMZの特性は尿路結核に対して甚だ有利な条件となる。腎結核の進展は腎実質内の閉塞性病巣よりも寧ろ腎盂に開放して尿に浸漬されている空洞乃至乾酪巣によつて主として推進されていること、又腎盂以下の尿路の結

核病変は粘膜結核を主体とすること等は周知の事実である。従つて尿路結核に対しては薬剤の組織内濃度のみでなく、尿中濃度も又重要な意義を有することになる。この意味で前記のSMZの諸特性は尿路結核の薬物として好適な条件となる。本観察で腎盂及び膀胱病変の速かな治癒過程が認められたのは、単にINHの抗結核作用のみとは考えられない。又本観察では、渡辺等¹⁹⁾の認めたSMZのINHアセチル化阻止作用、杉浦の認めたINHの発育阻止効果増強等の点は追求し得なかつたが、少くとも筆者等の観察期間の23週間程度ではINH耐性阻止の能力があるものと推定される。

3. 副作用として軽度の胃腸障害を起したものが1例あつたが、この例は遊走腎と胃下垂を有する患者で、以前から慢性的胃腸障害を有していたものである。他例には認むべき副作用は全くなかつた。

副作用としては寧ろこの療法の治療効果による粘膜病変の萎縮と癍痕化の影響が注目すべきものと考えられる。本観察においては膀胱鏡所見、腎盂レ線像所見等から、癍痕萎縮による尿路狭窄、更に閉塞の現象が認められ、この点が総腎機能にある程度影響し、或は閉塞性腎結核を起した。然しこのような現象は現在のすべての抗結核剤に共通したものであつて、INH, SMZ併用法とは別箇に追求される必要がある。

4. 以上の如き諸点から、INHとSMZの併用法は尿路結核に好適の治療法であり、又副作用の殆んどない点から、PASを使用し得ない患者にも行い得る有力な治療法と考えられる。

文 献

- 1) Goodhope, C. D. : J. Urol., **71** : 655, 1954.
- 2) 宝来善次・他 : 臨床内科小児科, **17** : 377, 1962.
- 3) 伊藤文雄・他 : 日胸, **20** : 127, 1961.
- 4) 岩崎太郎・他 : 日泌尿会誌, **48** : 766, 1957.
- 5) 河目鎮次・他 : 胸部疾患, **7** : 338, 1963.
- 6) 国立療養所化学療法共同研究班 : 日本胸部臨床, **22** : 323, 1963.
- 7) 宮林美之・他 : 医療, **17** : 641, 1963.

- 8) 中川圭一・他：胸部疾患，**6**：96，1962.
- 9) 小穴政治：瘰癧医学，**39**：513，1962.
- 10) 小川政敏・他：結核，**37**：243，1962.
- 11) 岡 捨巳：胸部疾患，**8**：377，1964.
- 12) 大藤 真・他：綜合臨床，**10**：1991，1961.
- 13) 大越 重・他：新薬と臨床，**11**：1155，1962.
- 14) 関 博人・他：診断と治療，**52**：180，1964.
- 15) 清水 明：京大結研紀要，**11**：87，92，1963.
- 16) 杉本 一・他：胸部外科，**14**：941，1961.
- 17) 杉浦宏政：結核，**35**：688，1960.
- 18) 高橋智広・他：結核，**36**：48，1961.
- 19) 渡辺誠三・他：呼吸器診療，**14**：928，1959.

(1965年2月11日受付)



図1 投与開始前排泄性腎盂撮影像。
右上中腎杯の崩壊，造影不良を示す。



図2 投与開始後12週の排泄性腎盂撮影像。
崩壊巣の明瞭化，軽度の狭窄を示す

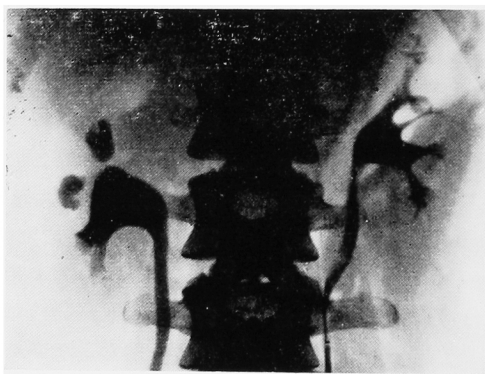


図3 19週後の排泄性腎盂撮影像。
崩壊巣の清浄化，即ち境界の明瞭化，
円滑化及び狭窄部の尖鋭化，閉塞を示す。